

Bezobjawowe zaburzenia autonomicznej regulacji układu krążenia – częste powikłanie cukrzycy, ale bez znaczenia rokowniczego u chorych leczonych w sposób optymalny

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Narkiewicz

Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny



Dysfunkcja autonomicznego układu nerwowego jest bardzo częstym powikłaniem cukrzycy. Konsekwencją cukrzycowej neuropatii autonomicznej mogą być zaburzenia czynności przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, zaburzenia termoregulacji oraz nieprawidłowe odruchy żreniczne. Zaburzenie autonomicznej regulacji układu krążenia u chorych na cukrzycę jest jednym z głównych mechanizmów odpowiedzialnych za częste występowanie nadciśnienia tętniczego oraz znaczną chorobowość i śmiertelność sercowo-naczyniową w tej grupie chorych. Zaburzenie autonomicznej regulacji układu krążenia prowadzi z jednej strony do zwiększonego ryzyka hipotonii ortostatycznej [1] i hipotonii poposiłkowej, a z drugiej strony do nadmiernego wzrostu ciśnienia tętniczego podczas wysiłku. Wzrost ryzyka hipotonii ortostatycznej u chorych z neuropatią cukrzycową może być konsekwencją zaburzenia autoregulacji krążenia mózgowego [2]. Chorych na cukrzycę charakteryzuje spoczynkowa tachykardia i mniejszy wzrost częstotliwości akcji serca podczas wysiłku [3]. Konsekwencją neuropatii autonomicznej i nieosiągnięcia limitu tętna jest mniejsza tolerancja wysiłku [4].

Przez szereg lat rozpoznanie dysfunkcji układu autonomicznego opierano na wynikach próby Valsalvy, próby głębokiego oddychania oraz testu pionizacyjnego. Metody te, zastosowane po raz pierwszy na szerszą skalę przez Ewinga i wsp. [5], okazały się szczególnie przydatne w diagnostyce dysfunkcji autonomicznej u chorych na cukrzycę typu 1.

Nowszy nurt badań sugerujących dysfunkcję układu autonomicznego to prace opierające się na analizie zmienności rytmu zatokowego. Zmienność rytmu zatokowego jest uwarunkowana w znacznej mierze przez układ autonomiczny. W ocenie widma mocy wyróżnia się składową LF (niskich częstotliwości) i składową HF (wysokich częstotliwości). Wskaźnik LF/HF odzwierciedla względny wpływ układu współczulnego i przywspółczulnego na węzeł zatokowy. Wcześniejsze badania u chorych na cukrzycę wykazały zmniejszenie zarówno składowej LF, jak i HF [6]; stopień tych zmian koreluje z wynikami próby Valsalvy, próby głębokiego oddychania oraz testu pionizacyjnego. U osób zdrowych obserwuje się dynamiczne dobowe zmiany wskaźnika LF/HF. W okresie czuwania stwierdza się względną przewagę układu współczulnego, natomiast

w okresie snu przeważa wpływ układu przywspółczulnego. Wzrostem aktywności układu współczulnego po przebudzeniu tłumaczy się wzrost ryzyka wystąpienia zawału, udaru, zgonu sercowo-naczyniowego we wczesnych godzinach porannych u osób z prawidłową tolerancją glukozy. U chorych na cukrzycę nie obserwuje się dobowych zmian wskaźnika LF/HF – autonomiczna regulacja układu krążenia jest „sztywna”, ze stałą przewagą składowej współczulnej [6]. Wyniki te mogą tłumaczyć brak zależności występowania incydentów sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę od pory dnia [6].

Dotychczasowe badania wykazały, że dysfunkcja autonomiczna zwiększa ryzyko rozwoju zarówno retinopatii [7], jak i nefropatii [8]. Neuropatia autonomiczna wiązała się z dwukrotnie częstszym występowaniem udaru mózgu [9]. U chorych na cukrzycę po zawale dysfunkcja autonomiczna zwiększa ryzyko nagłego zgonu, śmiertelność sercowo-naczyniową oraz śmiertelność całkowitą [10]. Dysfunkcja autonomiczna, potwierdzona za pomocą co najmniej dwóch testów, była niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu u chorych na cukrzycę (RR 3,45 dla śmiertelności ogólnej, $p < 0,001$) [11]. Należy podkreślić, że badania te przeprowadzono wśród chorych, których leczenie znacznie odbiegało od aktualnych standardów.

W badaniach Ponikowskiej i wsp., w przeciwieństwie do wcześniejszych prac, żaden z ocenianych wskaźników układu autonomicznego nie miał znaczenia w prognozowaniu ryzyka zgonu lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Z gorszym rokowaniem wiązały się natomiast: zwiększone stężenie NT-proBNP w surowicy, upośledzona funkcja nerek, zaawansowanie zmian w naczyniach wieńcowych oraz płeć żeńska. Badaniem objęto kolejnych 127 chorych na cukrzycę typu 2 i stabilną chorobę wieńcową potwierdzoną angiograficznie. Na podkreślenie zasługuje uwzględnienie funkcji baroreceptorów. Istnieje szereg hipotez tłumaczących brak przydatności wskaźników autonomicznych w ocenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową i cukrzycą. Po pierwsze, być może zaburzenia regulacji układu autonomicznego nie są głównym mechanizmem patofizjologicznym odpowiedzialnym za wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych. Po drugie, do wykazania wpływu tych zaburzeń konieczny jest być może dłuższy okres obserwacji. Po trzecie, na wyniki badań mogło mieć wpływ wykluczenie chorych z jawną neuropatią cu-

krzycową. Po czwarte, zgodnie z sugestiami autorów, korzystny wpływ współczesnej farmakoterapii stosowanej u pacjentów z cukrzycą i chorobą niedokrwienną serca na autonomiczną regulację układu krążenia „maskuje” jej pierwotne zaburzenia, a w konsekwencji znaczenie rokownicze. Ta ostatnia hipoteza nasuwa najważniejsze pytanie: jaka jest dzisiaj wartość wyników wcześniejszych (często już historycznych) badań, które potwierdziły prognostyczne znaczenie wskaźników funkcji układu autonomicznego?

Piśmiennictwo

1. Zhang Y, Critchley LA, Tam YH, Tomlinson B. Short-term postural reflexes in diabetic patients with autonomic dysfunction. *Diabetologia* 2004; 47: 304-11.
2. Mankovsky BN, Piolot R, Mankovsky OL, Ziegler D. Impairment of cerebral autoregulation in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy and orthostatic hypotension. *Diabet Med* 2003; 20: 119-26.
3. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553-79.
4. Colberg SR, Swain DP, Vinik AI. Use of heart rate reserve and rating of perceived exertion to prescribe exercise intensity in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 986-90.
5. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491-8.
6. Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, et al. Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. *Circulation* 1992; 86: 1443-52.
7. Valensi P, Paries J, Attali JR; French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications-the French multicenter study. *Metabolism* 2003; 52: 815-20.
8. Moran A, Palmas W, Field L, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with microalbuminuria in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 972-7.
9. Cohen JA, Estacio RO, Lundgren RA, et al. Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased incidence of strokes. *Auton Neurosci* 2003; 108: 73-8.
10. Whang W, Bigger JT Jr. Comparison of the prognostic value of RR-interval variability after acute myocardial infarction in patients with versus those without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2003; 92: 247-51.
11. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1895-901.